

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff

**DER EINFLUSS VON VENORUTON INJECTABILE UND VON
CALCIUMDOBESILAT AUF DIE UNTERSCHENKELVOLUMEN
BEI HYDROSTATISCHER BELASTUNG BEI GESUNDEN UND
BEI KRANKEN MIT VENÖSEN ABFLUSSTÖRUNGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt
von
Josef Bopp
aus
Lingenfeld

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0075



Fachbereichsdekan: Prof.Dr.med.Fischer

Referent : Prof.Dr.med.Spitzbarth

Korreferent : Prof.Dr.med.Korting

INHALTSANGABE

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND METHODIK	3
1. Beschreibung der Versuchspersonen	3
2. Beschreibung der Pharmaka	3
3. Meßmethode	4
4. Versuchsablauf	6
5. Bearbeitung der Meßwerte	8
6. Statistische Bearbeitung	9
III. ERGEBNISSE	12
1. Venoruton - Normalpersonen	12
2. Venoruton - Postthrombotiker	16
3. Venoruton - Varicosis	20
4. Venoruton - Zusammenfassung der einzelnen Gruppen zu größeren Kollektiven	24
5. Calciumdobesilat - Normalpersonen	28
6. Calciumdobesilat - Postthrombotiker	31
7. Calciumdobesilat - Varicosis	35
IV. DISKUSSION	38
V. ZUSAMMENFASSUNG	44
VI. LITERATURVERZEICHNIS	
VII. LEBENS LAUF	

I EINLEITUNG

Eine venöse Abflußstörung infolge Klappeninsuffizienz oder Verlegung tiefer Venen führt zur Erhöhung des Kapillardruckes und zu einer Erhöhung der Filtration. Das subcutane Gewebe ist nicht mehr genügend drainiert. Die sich nun bildende Stauung und das folgende manifeste Ödem sind die Grundlage der meisten Sekundärveränderungen im Sinne der chronisch-venösen Insuffizienz. Ödembehandlung und Ödemprophylaxe stehen somit im Mittelpunkt der Behandlung der chronisch-venösen Insuffizienz. Therapeutisch läßt sich mit mehreren Maßnahmen eingreifen: Man kann die Ursache des gestörten Gleichgewichtes durch eine Varizenoperation beseitigen; durch längeres Hochlagern der Beine kann man die Ödeme zur Rückbildung bringen. Eine konsequente Kompressionstherapie ist eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen. Diese bis heute grundsätzlichen Maßnahmen können durch antiödematös wirkende Pharmaka unterstützt werden. (SCHOOOP 21)

Für unsere Untersuchung wählten wir zwei Medikamente aus, bei denen definierte Wirkstoffgruppen in reiner Form vorliegen, so daß diese Medikamente exakt dosierbar sind. Dies waren das Medikament Venoruton injectabile der Firma Zyma-Blaes AG München 25, das als Wirkstoff 500 mg "O-(beta-Hydroxyäthyl)-rutosid" = HR beinhaltet und das Medikament 205 E = Calciumdobesilat der Firma Delalande Genf mit dem Wirkstoff Calcium 2,5-dihydroxybenzolsulfonat. Die antiödematöse Wirkung von Venoruton wurde im Tierexperiment an verschiedenen Ödemmodellen von VAN CAUWENBERGE und FRANCHIMONT, HAMMERSEN und MÖHRING, KLEMM, LUND und Mitarbeiter und FELIX objektiviert (22, 13, 14, 15, 16, 6). Daß Flavonoide auch die Bildung von Ödemen beim Menschen hemmen, wurde wiederholt festgestellt.

Über die positive Wirkung von 205 E = Calciumdobesilat auf Ödeme berichten BREMER, DRIBAN und PFISTER, FAVRE, SEVIN und CUENDET (3,4,5,19). Von einem Medikament, das bei Venenkranken wirken soll, wird man am ehesten dann einen therapeutischen Effekt erwarten dürfen, wenn es die Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bei hydrostatischer Belastung bremst. Beim Stehen oder Sitzen (nach vorherigem Liegen) kommt es durch Steigerung des Filtrationsdruckes zu einer Zunahme des Unterschenkelvolumens, bei Venenkranken meist mehr als bei Gesunden (17). Das Ausmaß und die Geschwindigkeit dieser Volumenzunahme wird zum großen Teil durch die Filtrationsgröße bestimmt.

Die hier vorgelegte Untersuchung soll durch Vergleichsbestimmungen erfassen, wie sehr die ausgesuchten Pharmaka im Stande sind, die Filtration zu bremsen.

II MATERIAL UND METHODIK

1. Beschreibung der Versuchspersonen

Als Versuchspersonen dienten 64 Männer im Alter von 27 bis 62 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten war 48 Jahre. Alle Patienten befanden sich zum Versuchszeitpunkt in stationärer Behandlung in der Aggertalklinik, Engelskirchen (Chefarzt Prof.Dr.med. W.Schoop). Sowohl für Venoruton als auch für Calciumdobesilat wurden jeweils 3 Patientengruppen gemessen. Die erste Gruppe war mit 12 Personen besetzt. Es waren Patienten ohne arterielle und ohne venöse Zirkulationsstörungen. Diese Patienten bilden in diesem Versuch die Gruppe der Normalpersonen mit beidseitig gesunden Beinen.

Die zweite Gruppe war ebenfalls mit 12 Personen besetzt. Dies waren Patienten mit einseitigem postthrombotischem Syndrom. Bei einem Bein bestand der Zustand nach Venenthrombose. Dieses Bein wird in den folgenden Ausführungen das "kranke Bein" genannt. Das andere asymptotische Bein wird als "gesundes Bein" bezeichnet.

Die dritte Gruppe war mit 8 Personen besetzt. Diese Patienten hatten an einem Bein das Zustandsbild der primären Varicosis. Das andere Bein zeigte keine Veränderungen in diesem Sinne. Es ergab sich auch hier die Aufteilung in krankes und gesundes Bein. Die Besetzung dieser Gruppe mit nur 8 Personen ergab sich aus der Schwierigkeit, Patienten mit nur einseitiger primärer Varicosis zu finden.

2. Beschreibung der verwendeten Pharmaka

Venoruton injectabile

Die Hälfte der Patienten wurde mit einem Flavonoid behandelt. Wir verwendeten das Medikament Venoruton in-

jectabile der Firma Zyma-Blaes AG München 25. Der Wirkstoff von Venoruton ist "O-(beta-Hydroxyaethyl)-rutosid" = HR. Er ist ein teilsynthetisches Flavonolglykosid. Seine Ausgangssubstanz ist das natürliche Rutosid. In einem chemischen Umwandlungsprozess werden einige phenolische OH-Gruppen des Rutosids mit je einer Hydroxaethylkette veräthert. HR enthält das dreifach hydroxaethylierte Rutosid zu mehr als 60 % in einem einheitlichen Wirkstoffkomplex mit ein-, zwei- und vierfach hydroxaethyliertem Rutosid. Es wurden Ampullen von 5 ml zur i.v.-Injektion verwendet. 1 Ampulle enthält 500 mg HR.

Calciumdobesilat

Die andere Hälfte der Patienten wurde mit Calciumdobesilat behandelt. Es kam das Präparat 205 E = Doxium der Firma Delalande Genf, zur Anwendung. Das Präparat 205 E enthält als Wirkstoff Calcium 2,5-dihydroxybenzolsulfonat mit einem Calciumgehalt von 9,18 %.

Es wurden Ampullen von 2 ml mit 250 mg Inhalt zur i.v.-Injektion verwendet.

3. Meßmethode

3.1 Meßbehälter

Das Volumen einer Extremität läßt sich bestimmen, indem man die von der Extremität verdrängte Wassermenge bestimmt. Zur Volumenmessung diente eine Methode, die von ATZLER und HERBST (1) zuerst beschrieben wurde.

Der benutzte Meßbehälter besteht aus Weißblech. Seine Form ist so beschaffen, daß der Unterschenkel einer sitzenden Versuchsperson bequem darin Platz findet. Damit die Apparatur empfindlich genug wird und die verdrängte Wassermenge eine deutliche Höhendifferenz ergibt,

wurde der Meßbehälter von Atzler und Herbst folgendermaßen abgeändert. Ein rechteckiger Blechkasten wurde durch 2 Einsatzbehälter in eine Stiefelform gebracht.

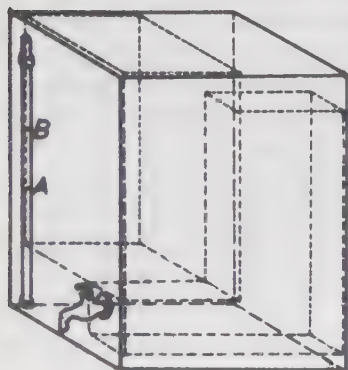


Abb.:1 Meßbehälter

Maße des Meßbehälters in cm

- l x b x h - =

35 x 20 x 45

Einsatzbehälter I hängend

- l x b x h - =

18 x 18 x 35

Einsatzbehälter II in

Stiefelform

Bodenfläche l x b = 34 x 6

obere Öffnung l x b = 16 x 6

Verjüngung ab 8 cm vom Boden

Gesamthöhe 40

Der Meßbehälter steht mit einem Steigrohr in Verbindung, das an einer Schmalseite des Behälters angebracht ist. Das Glasrohr ist 40 cm lang, hat einen Durchmesser von 6 mm und besitzt eine Markierungslinie A 18 cm vom Behälterboden entfernt.

3.2 Meßvorgang

In alle 3 Behälter kommt Wasser von 28°C bis 30°C. Die Wassertemperatur wird während des gesamten Messvorgangs eingehalten.

Die Raumtemperatur wird bei 23°C gehalten. Der Wasserspiegel steht anfangs auf der Markierungslinie 18 cm über dem Bodenblech. Dieser Wasserstand A wird zu Beginn jeder Messung auf diese Marke eingestellt und am Steigrohr mit Hilfe eines Kathetometers abgelesen. Die Versuchsperson taucht jeweils ein Bein so in das Wasser

des Meßbehälters, daß der Fuß ohne Druck auf dem Boden steht. Die Ferse liegt der rückwärtigen Schmalseite des Behälters an, während das Schienbein bei großen Personen oder das Knie bei kleinen Personen leicht den oberen Rand des Einsatzes I berührt. Das andere Bein steht parallel neben dem Behälter. Die Messungen wurden für alle Versuchspersonen im Sitzen ausgeführt. Somit war eine möglichst gut rekonstruierbare Haltung während des Messvorganges festgelegt. Nach eingetauchtem Bein steigt der Wasserspiegel im Meßbehälter. Durch mehrmaliges Klopfen am Blechbehälter bezweckt man, daß das etwas träge System sich auf den neuen Wasserstand einpendelt. Der neue Wasserstand B wird am Steigrohr mit Hilfe des Kathetometers abgelesen.

Das Volumen der eingetauchten Körperpartie läßt sich nun berechnen, indem die Differenz zwischen dem Wasserstand A und dem Wasserstand B auf Kubikzentimeter umgerechnet wird. Die Eichung des Systems ergab, daß die Änderung des Wasserspiegels um 320/100 mm einer Volumenverdrängung von 100 ccm entspricht. Die Meßgenauigkeit liegt bei ± 2 ccm. Dies wurde nachgeprüft durch mehrmaliges Eintauchen eines Gegenstandes von bekanntem Volumen.

4. Versuchsablauf

Die Versuche fanden für jeden Patienten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, jedoch zur gleichen Tageszeit statt. Am ersten Tag wurden die Beinvolumina ohne Medikament, am zweiten Tag mit Medikament gemessen. In der folgenden Ausführung als "ohne Therapie" (o.Th.) und "mit Therapie" (m.Th.) bezeichnet. Im Einzelnen wurde folgender Ablauf eingehalten.

4.1 Bettruhe

Die Patienten hatten die mündliche und schriftliche Anweisung vor Untersuchungsbeginn 1 Stunde Bettruhe einzuhalten. In dieser Zeit wurden die Kompressionsverbände abgenommen. Die Patienten waren angehalten, die Beine flach zu lagern. Diese Maßnahmen sollten bewirken, daß die Patienten mit gleichen Ausgangsbedingungen zu den Versuchen antraten.

4.2 Erste Beinvolumenmessung

Nach einer Stunde Bettruhe wurden die Beinvolumina nach oben beschriebener Methode gemessen.

4.3 Erste einstündige Belastungszeit

Im Anschluß an die erste Messung fand eine einstündige hydrostatische Belastung der unteren Extremitäten statt. Die Patienten saßen in dieser Zeit auf einer Untersuchungs-
liege und ließen die Beine frei herabhängen.

4.4 Zweite Beinvolumenmessung

Nach dieser einstündigen Belastungszeit wurde eine erneute Beinvolumenmessung durchgeführt.

4.5 Zweite einstündige Belastungszeit

Um nun noch einen Wert für eine Überbelastung zu bekommen, wurden die Patienten nach der zweiten Messung nochmals eine Stunde in gleicher Form belastet. Diese zweite Belastung stellt für Patienten mit venösen Störungen eine Überbelastung dar.

4.6 Dritte Beinvolumenmessung

In einer dritten und abschließenden Messung wurden nun nach der zweiten einstündigen Belastung nochmals die Beinvolumina gemessen.

4.7 Messungen am zweiten Tag

Die vorstehende Versuchsanordnung (Punkt 4.1 - 4.6) fand am zweiten Tag für die gleichen Patienten nochmals statt. Hier wurde dann den Patienten 45-50 Minuten vor der 1. Messung, also 10-15 Minuten nach Beginn der Bettruhe eine einmalige Injection (i.v.) von 1 Ampulle Venoruton injectabile oder 1 Ampulle Calciumdobesilat =205-E (Versuchsbezeichnung) injiziert.

5. Bearbeitung der Meßwerte

Bei der beschriebenen Versuchsanordnung ergaben sich pro Patientenbein insgesamt 6 Meßwerte.

1. Tag

1. Messung = Ausgangsvolumen des Beines ohne Therapie
2. Messung = Beinvolumen nach 1 Std. Belastung o.Th.
3. Messung = Beinvolumen nach 2 Std. Belastung o.Th.

2. Tag

1. Messung = Ausgangsvolumen des Beines mit Therapie
2. Messung = Beinvolumen nach 1 Std. Belastung m.Th.
3. Messung = Beinvolumen nach 2 Stud. Belastung m.Th.

Die Differenz der Beinvolumina zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten ergab ein Maß für die Anschwellrate in der dazwischenliegenden Zeit der Belastung. Es wurde die Differenz zwischen erstem und zweiten Meßzeitpunkt (1-2) zwischen zweitem und dritten (2-3) gebildet. Die

Gesamtanschwellrate kann mit der Differenz zwischen erstem und drittem Meßzeitpunkt (1-3) ermittelt werden.

Mit den Differenzen zwischen den Beinvolumina ohne Therapie und mit Therapie und den Differenzen der Anschwellraten ohne Therapie und mit Therapie konnte die Wirkung der Medikamente auf die Ausbildung der Belastungsödeme erkennbar gemacht werden.

6. Statistische Bearbeitung

Das primäre Anliegen der Untersuchung war die Frage nach Unterschieden bei Patienten mit und ohne Therapie. Evtl. Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen und unterschiedliche Reaktionen auf die beiden Medikamente interessierten nur sekundär.

Die zu testende Nullhypothese lautete somit: Es besteht innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen kein Einfluß der jeweiligen Medikamente weder auf das gesunde noch das kranke Bein, mit und ohne Belastung.

Innerhalb der einzelnen Gruppen handelt es sich um verbundene Stichproben. Theoretisch erschien eine 4-faktorielle Varianzanalyse ohne Wiederholungen das adäquate Modell. (Volldurchkombiniert, mixed; Faktoren: mit/ohne Therapie, gesundes/krankes Bein, Messzeitpunkte Ruhe/Belastung, Patienten). Zur Orientierung wurde dieses Modell auch durchgerechnet (Anwendung des exakten F-testes nach LE ROY (vereinfachte Regel zur Bestimmung des korrekten F-testes beim Faktorenversuch: H.L.LE ROY, Schweizerische landwirtschaftliche Forschung 4 (1965), S.271-283)). Bei der zur Verfügung stehenden Anzahl von Freiheitsgraden (Gruppenumfänge 12 bzw. 8) erschien ein 4-faktorielles Modell jedoch überfordert und nur bedingt zuverlässig. Außerdem wurde die Schwierigkeit der Interpretation u.a. der 3-fachen Wechselwirkungen als nicht unerheblich ange-

sehen. Wir haben uns trotz aller entsprechenden Problematik deswegen zur folgenden Strategie entschlossen. Das vierfache Modell wurde zerlegt und die zu testenden Hypothesen jeweils unter der Bedingung eines einzelnen Faktors geprüft. Da das Merkmal "Therapie" alternativ (ohne Therapie/mit Therapie) klassifiziert war, kam der t-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Ein Teil der interessierenden Fragen konnte auf diese Art befriedigend beantwortet werden. Da jedoch teilweise die Ausgangsvolumina unterschiedlich waren, wurden Differenzen zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten gebildet und unter den jeweiligen Therapiebedingungen getestet, so daß durch diesen Kunstgriff eine zweidimensionale Betrachtung erreicht wurde. Als Test kam ebenfalls der t-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Um die Auswertung nicht weiter zu komplizieren, wurde die Tatsache, daß sich in einigen Gruppen positive Korrelationen zwischen Ausgangsvolumina und Anschwellraten nach einer Stunde Belastung zeigten, unberücksichtigt gelassen.

Da sich für die gesunden Beine bei der Analyse der einzelnen Gruppen unterschiedliche Reaktionen zeigten, wurde ein Vergleich der gesunden Beine der verschiedenen Krankheitsgruppen durchgeführt. Als Test diente eine 1-fache Varianzanalyse (Faktor: Krankheitsgruppen). Als Signifikanzschwelle wurde für alle durchgeführten Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgesetzt. In diesem Zusammenhang möchten wir ausdrücklich auf den Fehler 2. Art, d.h. die Möglichkeit, aufgrund der Testergebnisse die Nullhypothese (kein Unterschied) anzunehmen, obgleich in der Grundgesamtheit ein Unterschied besteht, hinweisen. Der Fehler 2. Art ist u.a. abhängig von der Fallzahl. Die Annahme der Nullhypothese

in dem vorliegenden Material impliziert also nicht ohne weiteres, daß kein Unterschied vorhanden wäre.

Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardabweichungen der Mittelwerte und die o.g. Testgrößen wurden mit Hilfe von Standardprogrammen (Inst.f.Med.Statistik, Mainz, Direktor Prof.Keller) gerechnet.

III ERGEBNISSE

1. Venoruton-Normalpersonen

Ohne Therapie sind die Ausgangsvolumina der rechten Beine geringer als die der linken. Es besteht ein Unterschied von durchschnittlich 44 ml. Nach einer Stunde hydrostatischer Belastung zeigt sich eine Angleichung der Beinvolumina die nach 2 Stunden Belastung noch deutlicher wird. Nach dieser Zeit beträgt die Differenz zwischen rechts und links nur noch 6 ml. Die Anschwellungsrate an den rechten Beinen ist in der ersten Stunde (1-2) um durchschnittlich 25 ml höher als an den linken. Ein Unterschied in den Anschwellungsraten zwischen rechts und links ist auch nach der zweiten Stunde Belastung (2-3) zu sehen. Dieser unterschiedliche Zuwachs zwischen links und rechts kennzeichnet eine deutliche Ausgleichsbestrebung. Dies entspricht früheren Feststellungen von PCHALEK (17), daß die Beine mit den geringeren Ausgangsvolumina unter hydrostatischer Belastung mehr an Volumen zunehmen, und es so zu einem Angleichen der Beinvolumina kommt.

Mit Therapie haben sich in der Ruhezeit die Beinvolumina angeglichen, wie an den Ausgangsvolumina zu sehen ist. Die Ausgangsvolumina links und rechts wurden weitgehend gleich. Der Unterschied beträgt durchschnittlich 9 ml. Vergleicht man nun die Ausgangsvolumina mit Therapie und die ohne, so zeigt sich, daß mit Therapie die Volumina rechts 6 ml und links 41 ml geringer sind. Beide Differenzen können nicht als signifikant bezeichnet werden.

Mit Therapie steigen die Beinvolumina unter hydrostatischer Belastung fast gleichmäßig an. Zum zweiten und dritten Meßzeitpunkt sind die Beinvolumina an beiden Beinen signifikant geringer als ohne Therapie. Mit Therapie sind die Anschwellungsraten an beiden Beinen fast gleich, wie

aus der Tab. 1 zu sehen ist. Die Unterschiede der Anschwellungsraten ohne und mit Therapie sind an den rechten Beinen in der ersten Stunde (1-2) und in der Gesamtzuwachsrate (1-3) signifikant. An den linken Beinen reicht es zu keiner Signifikanz. Die großen Unterschiede rechts lassen sich durch die höheren Anschwellungsraten ohne Therapie im Rahmen der Ausgleichsreaktion erklären.

Bei der Gruppe der Normalpersonen zeigt sich unter Venoruton eine Angleichung und Verminderung der Ausgangsvolumina, wobei sich die Verminderung links deutlicher zeigt. Die Zuwachsraten gleichen sich an, dadurch kommt es rechts zu signifikanten Differenzen in den Anschwellungsraten ohne und mit Therapie (1-2, 1-3). Mit Venoruton kommt es also an beiden gesunden Beinen zu einer signifikanten Verringerung der Bein volumina nach ein- und zweistündiger hydrostatischer Belastung.

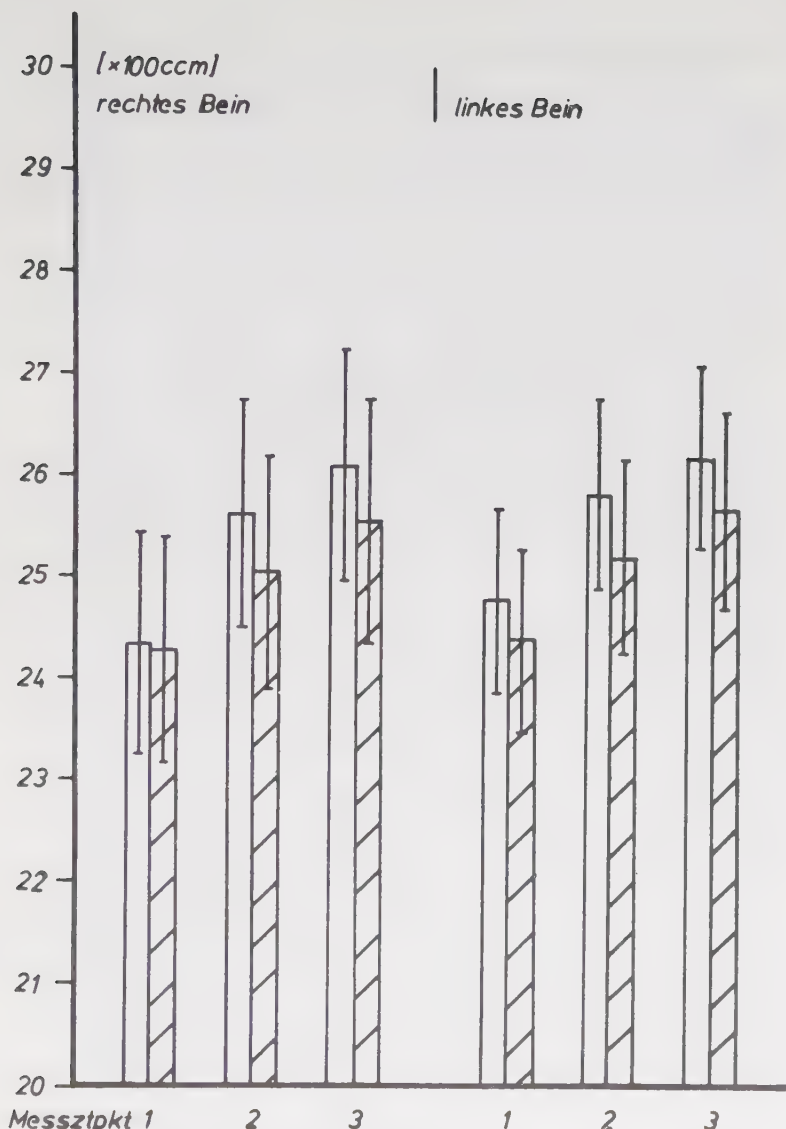


Abb.:2 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Vanoruton - Normalpersonen

N = 12

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

2. Venoruton-Postthrombotiker

Dadurch, daß die Patienten in dieser Gruppe ein gesundes und ein krankes Bein haben, zeigt sich bei der Messung der Ausgangsvolumina ohne Therapie ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Beinen. Die kranken Beine sind zu diesem Zeitpunkt um durchschnittlich 279 ml dicker als die gesunden Beine. Unter hydrostatischer Belastung nehmen die kranken Beine in der ersten Stunde (1-2) durchschnittlich 121 ml zu. Die Anschwellraten der gesunden Beine sind in diesem Zeitabschnitt mit durchschnittlich 24 ml geringer. In der zweiten Stunde (2-3) nehmen die kranken Beine um durchschnittlich 6 ml weniger zu als die gesunden Beine. Die Gesamtanschwellungsrate (1-3) ohne Therapie ist für die kranken Beine um durchschnittlich 18 ml höher als für die gesunden Beine.

Mit Therapie ist eine deutliche Verringerung der Ausgangsvolumina zu beobachten. Am gesunden Bein beträgt die Differenz der Ausgangsvolumina ohne und mit Therapie durchschnittlich 59 ml. Obwohl der Unterschied so groß ist, kann er statistisch noch nicht als signifikant betrachtet werden. Am kranken Bein ist die Differenz zwischen Ausgangsvolumina ohne und mit Therapie noch deutlicher. Sie beträgt dort 73 ml und läßt sich als signifikant sichern. Die Differenz der Ausgangsvolumina mit Therapie zwischen gesunden und kranken Beinen beträgt 157 ml. Der Unterschied dieser beiden Volumina hat sich so mit Therapie von 279 ml auf 157 ml deutlich verringert. Es fand hier unter Venoruton eine sichtbare Ausgleichsreaktion statt, wie sie ähnlich bei PFISTER und LINDNER (18) geschildert wird.

Unter hydrostatischer Belastung ist die Anschwellungsrate mit Therapie in der ersten Stunde (1-2) an den ge-

sunden Beinen um durchschnittlich 33 ml höher als zur gleichen Zeit die Anschwellungsraten ohne Therapie. Die Gesamtanschwellungsraten (1-3) für diese Beine liegen mit Therapie durchschnittlich 28 ml über den Werten ohne Therapie. Mit dem t-Test kann weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Beinvolumina ohne und mit Therapie gefunden werden, noch sind die Unterschiede in den Anschwellungsraten signifikant. Jedoch scheinen die Testwerte für die erste und dritte Messung erhöht zu sein. Hier wäre vielleicht ein signifikanter Unterschied bei Erhöhung der Fallzahl zu erwarten.

Vergleicht man an den kranken Beinen die Werte ohne Therapie mit den Werten mit Therapie, so ergibt sich folgendes Bild. Die Ausgangsvolumina zeigen einen hochsignifikanten Unterschied, der auch noch nach einer Stunde hydrostatischer Belastung besteht. Beim Vergleich des dritten Meßwertes kann von keiner Signifikanz mehr gesprochen werden. Diese Tatsache findet eine Erklärung, wenn man die Anschwellungsraten der kranken Beine mit Therapie und ohne Therapie vergleicht. Nach einer Stunde Belastung (1-2) liegt der Wert mit Therapie schon etwas höher, ohne jedoch signifikant zu sein. In der zweiten Stunde Belastung (2-3) zeigt sich eine hochsignifikante Erhöhung der Anschwellungsraten mit Therapie. Die Gesamtanschwellungsrate (1-3) mit Therapie zeigt gegenüber dem Wert ohne Therapie eine Erhöhung um durchschnittlich 53 ml.

Die Therapie mit Venoruton zeigt also bei den Postthrombotikern eine Erniedrigung der Ausgangsvolumina, die am kranken Bein deutlicher ist als am gesunden. Das verminderte Beinvolumen ist am kranken Bein auch noch nach einer Stunde hydrostatischer Belastung vorhanden. Am kranken Bein kommt es unter Therapie zu erheblich höheren Anschwellungsraten als ohne Therapie.

Tab.: 2 Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Testgrößen

Gruppe: Postthrombotiker

Therapie: Venoruton

N = 12

	Beinvolumina				Anschwellraten					
	1. Messzeitpkt		2. Messzeitpkt		3. Messzeitpkt		1 - 2		2 - 3	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Gesundes Bein										
ohne Therapie	2514	68.1	2610	71.3	2671	69.5	97	12.2	60	9.9
mit Therapie	2462	61.5	2592	64.8	2648	67.3	130	18.4	55	12.7
Differenz o.Th.-m.Th.	52		18		23		-33		5	
Testwert	3.58		1.05		3.59		1.82		0.44	
Testwert bei 95% Niveau			4.84						2.20	
Signifikanz	-		-		-		-		-	
Krankes Bein										
ohne Therapie	2793	104.3	2914	111.2	2968	116.4	121	14.1	54	7.4
mit Therapie	2720	104.3	2851	109.4	2948	115.5	131	13.5	97	10.8
Differenz o.Th.-m.Th.	73		63		20		-10		-43	
Testwert	20.24		13.14		1.68		0.7		3.74	
Testwert bei 95% Niveau			4.84						2.20	
Signifikanz	++		++		-		-		++	

++

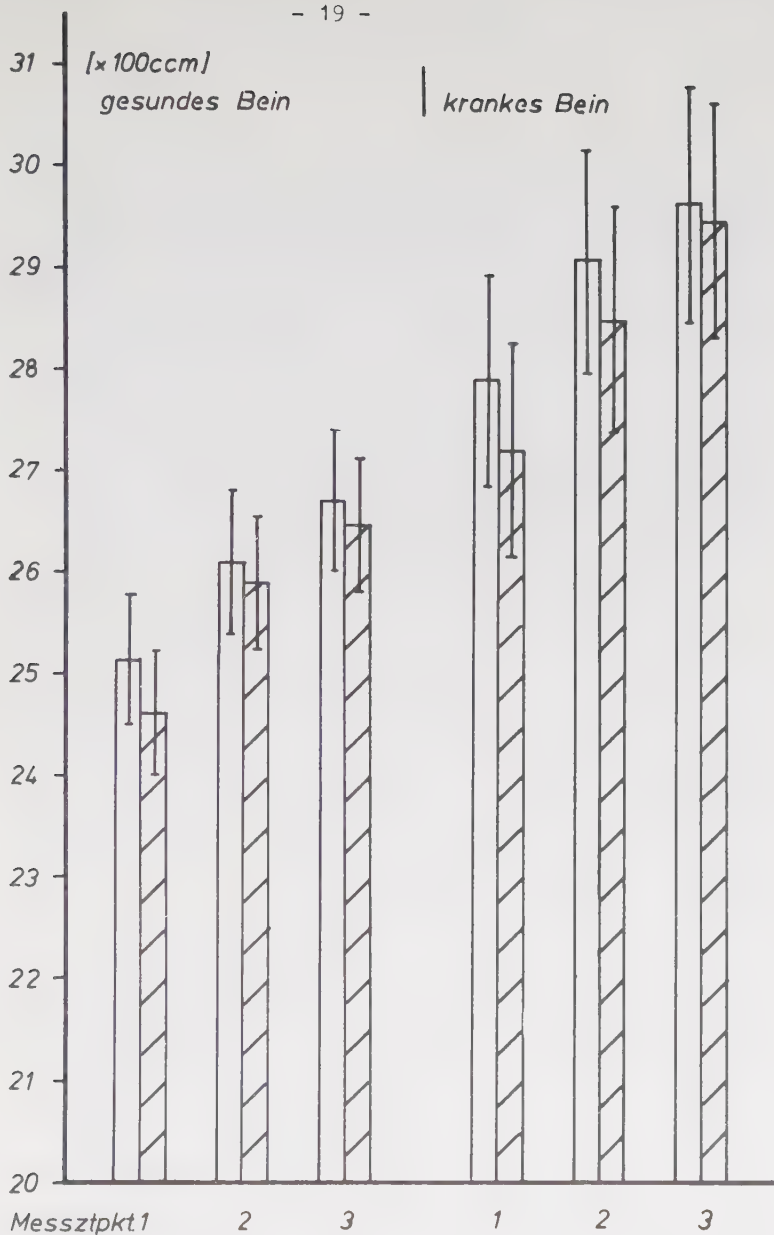


Abb.:3 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Venoruton - Postthrombotiker

N = 12

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

3. Venoruton-Varicosis

Hier zeigen ohne Therapie die kranken Beine ein höheres Ausgangsvolumen. Der Unterschied zu den gesunden Beinen beträgt durchschnittlich 294 ml. In beiden Belastungszeiten (1-2, 2-3) ohne Therapie haben die kranken Beine eine höhere Anschwellrate als die gesunden Beine (Tab. 3) Mit Therapie nehmen die Ausgangsvolumina im Vergleich zu den Werten ohne Therapie rechts durchschnittlich 23 ml und links durchschnittlich 34 ml zu.

Mit Therapie zeigen gesunde und kranke Beine unter Belastung eine Verringerung der Anschwellraten verglichen mit den Werten ohne Therapie. Die gesunden Beine nehmen in der ersten Stunde (1-2) durchschnittlich 21 ml weniger zu. Diese Differenz ist jedoch nicht signifikant. Der t-Test wird aber signifikant für die Werte nach der zweiten Stunde Belastung (2-3) und die Gesamtanschwellrate (1-3). Durch die Verringerung der Anschwellraten unter Therapie werden trotz des erhöhten Ausgangsvolumens beim zweiten Meßzeitpunkt der Bein volumina die Werte ohne Therapie erreicht. Beim dritten Meßzeitpunkt sind die Bein volumina der gesunden Seite mit Therapie um durchschnittlich 26 ml kleiner als ohne Therapie.

Am kranken Bein haben sich mit Therapie die Anschwellraten ganz deutlich verringert. Beim Vergleich der Werte ohne Therapie mit den Werten mit Therapie sind die Therapiewerte in der ersten Stunde der Belastung (1-2) um durchschnittlich 52 ml verringert. In der zweiten Stunde (2-3) sind es nochmals 30 ml um die sich der Wert ohne Therapie und mit Therapie unterscheiden. Dies führt in der Gesamtanschwellrate (1-3) mit Therapie zu einer Differenz von 82 ml gegenüber den gleichen Werten ohne Therapie. Die Differenzen sind in jedem der 3 Vergleiche signifikant, gesichert durch den t-Test. Vergleicht man an den kranken Beinen die Bein volumina ohne Therapie mit de-

nen mit Therapie, so ergibt sich, außer dem schon erwähnten Unterschied der Ausgangsvolumina, daß zum zweiten Meßzeitpunkt die Werte mit Therapie durchschnittlich 19 ml geringer sind. Zum dritten Meßzeitpunkt beträgt die Volumenminderung mit Therapie durchschnittlich 49 ml. Nur diese Differenz kann als signifikant nachgewiesen werden.

In dieser Gruppe findet man nach Therapie mit Venoruton eine allerdings nicht signifikante Erhöhung der Ausgangsvolumina und eine signifikante Verminderung der Anschwellungsraten unter hydrostatischer Belastung.

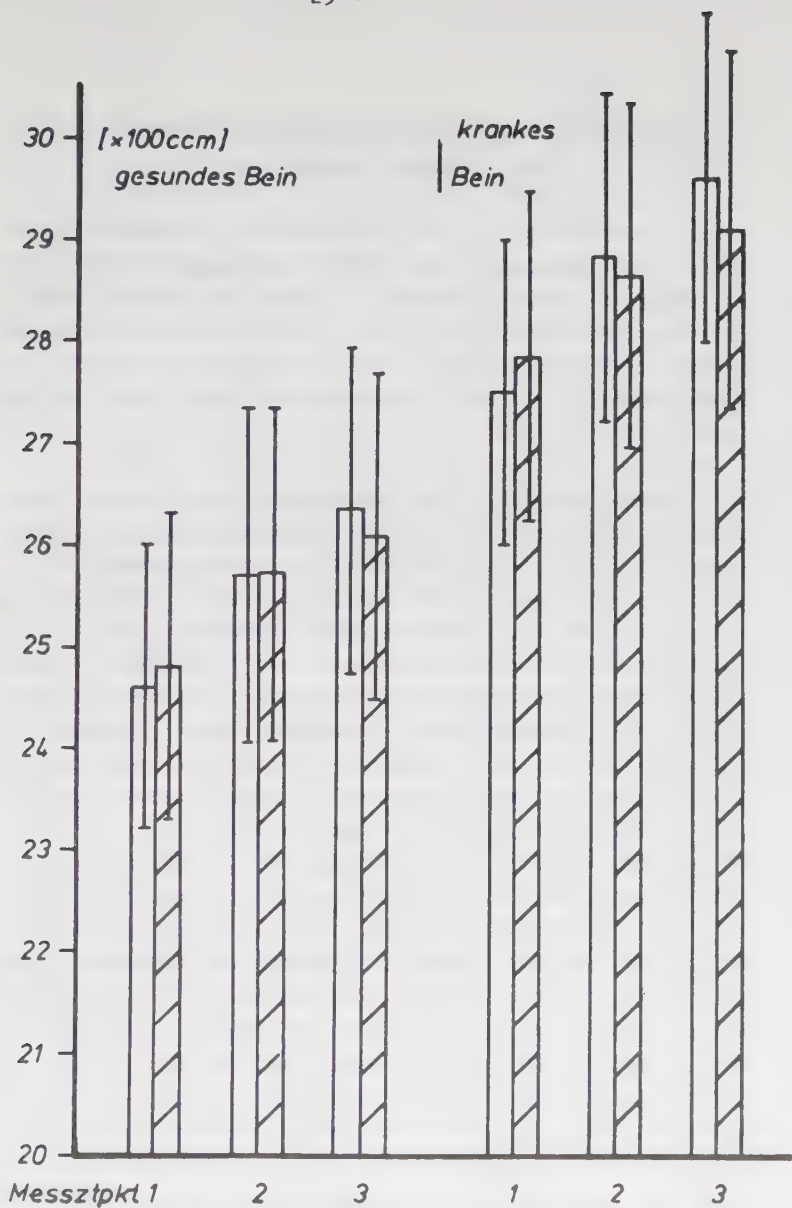


Abb.: 4 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Vanoruton - Varicosis

N = 8

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

4. Venoruton - Zusammenfassung der einzelnen Gruppen zu größeren Kollektiven

Da die gesunden Beine der Patienten aus der Postthrombotiker- und Varicosisgruppe andere Reaktionen zeigten als die Beine der Normalpersonen, prüften wir mittels einer einfachen Varianzanalyse, ob ein Unterschied zwischen den Beinen der Normalpersonen und den gesunden Beinen der anderen 2 Gruppen besteht. Es ergab sich ganz deutlich kein Unterschied.

Diese Beobachtung und die Beobachtung, daß mehrere Testzahlen sich am Rande der Signifikanz bewegen, gab Anlaß, aus den vorhandenen untersuchten Patienten größere Kollektive zu bilden. Nachdem wie schon beschrieben unter den gesunden Beinen der mit Venoruton behandelten Patienten kein Unterschied besteht, wie mit einer einfachen Varianzanalyse festgestellt wurde, wurde aus diesen Beinen eine neue Gruppe gebildet. Man hatte somit eine höhere Fallzahl ($N = 44$) erreicht. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte sind aus Tab.:4 und Abb.5 zu sehen. Die Differenz der Ruhewerte o.Th. - m.Th. beträgt durchschnittlich 23 ccm und liegt damit knapp unter der Signifikanzschwelle. Diese Differenz muß also noch als zufällig angesehen werden, d.h. mit Venoruton läßt sich auch am größeren Kollektiv in Ruhe an den gesunden Beinen keine signifikante Beeinflussung nachweisen, wie es auch an den 3 Einzelgruppen zu sehen war. Nach 1 Std. hydrostatischer Belastung besteht zwischen den Beinvolumina o.Th. - m.Th. eine Differenz von durchschnittlich 37 ccm. Diese Differenz kann als signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%) angesehen werden. Die gleiche Annahme gilt auch für die Differenz der Beinvolumina o.Th. - m.Th. nach 2 Std. hydrostatischer Belastung. Dies würde bedeuten, daß an dem größeren Kollektiv von 44 Einzelbeinen deutlich wur-

de, daß Venoruton im akuten Versuch signifikant die Ödementstehung sowohl nach 1-stündiger als auch nach 2-stündiger hydrostatischer Belastung bremst.

Ebenfalls wurden die kranken Beine der mit Venoruton behandelten Patienten zu einer Gruppe zusammengefaßt. Man könnte dieser Gruppe die Sammelbezeichnung kranke Beine mit venösen Abflußstörungen geben. Man erreicht auch hier eine höhere Fallzahl ($N = 20$). Tab.:5 und Abb.:6 zeigen für diese Gruppe die einzelnen Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Hier kann ebenfalls die Differenz o.Th. - m.Th. bei den Ruhewerten nicht als signifikant angesehen werden. Anders verhält es sich nach 1 Std. hydrostatischer Belastung. Venoruton hat hier deutlich die Ödementstehung gebremst. Die Differenz der Beinvolu-
mina o.Th. - m.Th. beträgt durchschnittlich 45 ccm.

Diese Differenz kann bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% als signifikant angesehen werden. Im Gegensatz zum Kollektiv der Normalpersonen zeigt sich nach 2 Std. hydrostatischer Belastung bei den kranken Personen eine Verminderung der Differenz o.Th. - m.Th.. Die Differenz von 31 ccm ist nur noch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant. Hier an dem Gesamtkollektiv der kranken Beine wird nochmals deutlich, daß Venoruton die Ödementstehung bei einer Überbelastung nicht mehr so stark zu bremsen vermag, wie es ebenfalls bei der Gruppe der Postthrombotiker ganz deutlich wurde.(s.S.16/17)

Tab.: 4 Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Testgrößen.

Gruppe: alle gesunden Beine der mit Venoruton behandelten Patienten.

N = 44

	Beinvolumina					
	1.Messzeitpkt.		2.Messzeitpkt.		3.Messzeitpkt.	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
ohne Therapie	2473	48.67	2583	51.51	2634	51.85
mit Therapie	2450	48.31	2546	51.07	2594	52.93
Differenz o.Th.-m.Th.	23		37		40	
Testwert	1.96		3.62		4.31	
Testwert 95% Niveau			2.00			
Testwert 99% Niveau			2.66			
Signifikanz	-		++		++	

Tab.: 5 Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Testgrößen.

Gruppe: alle kranken Beine mit venösen Abflußstörungen der mit Venoruton behandelten Patienten.

N = 20

	Beinvolumina					
	1.Messzeitpkt.		2.Messzeitpkt.		3.Messzeitpkt.	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
ohne Therapie	2777	83.77	2903	89.86	2967	92.85
mit Therapie	2747	86.08	2858	93.01	2936	96.25
Differenz o.Th.-m.Th.	30		45		31	
Testwert	1.68		3.02		2.56	
Testwert 95% Niveau			2.09			
Testwert 99% Niveau			2.86			
Signifikanz	-		++		+	

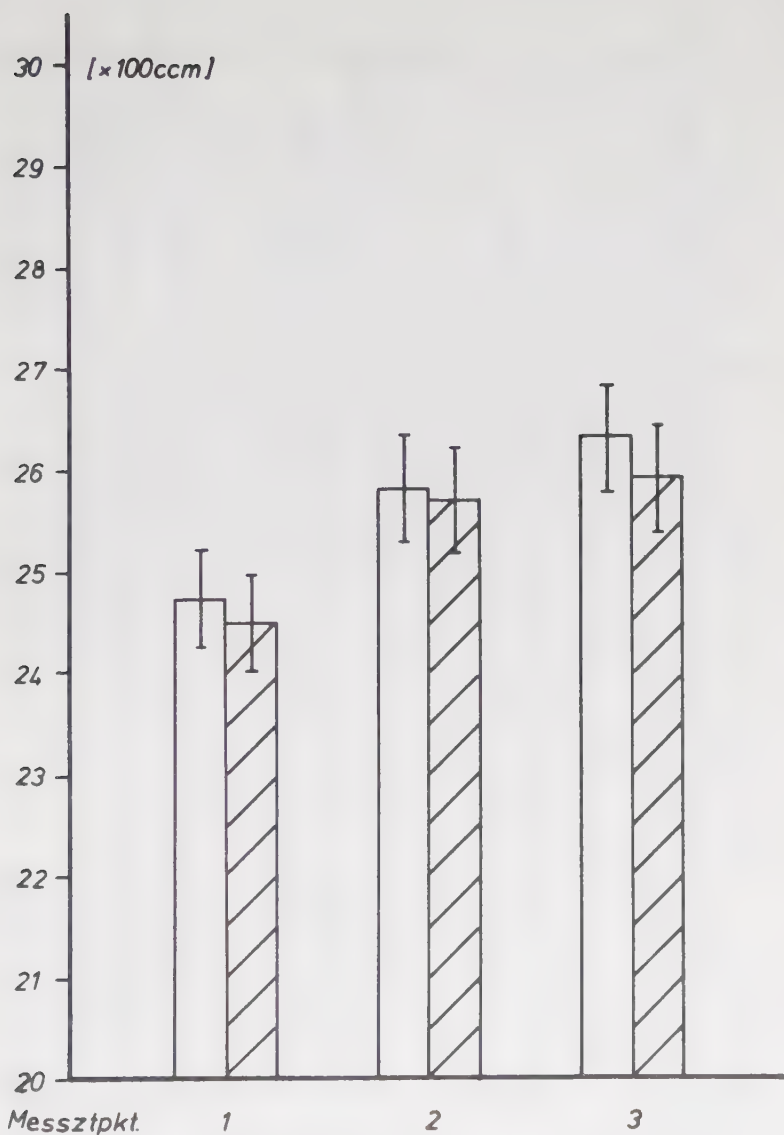


Abb.: 5 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Venoruton - alle gesunden Beine, der mit Venoruton behandelten Patienten N = 44

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

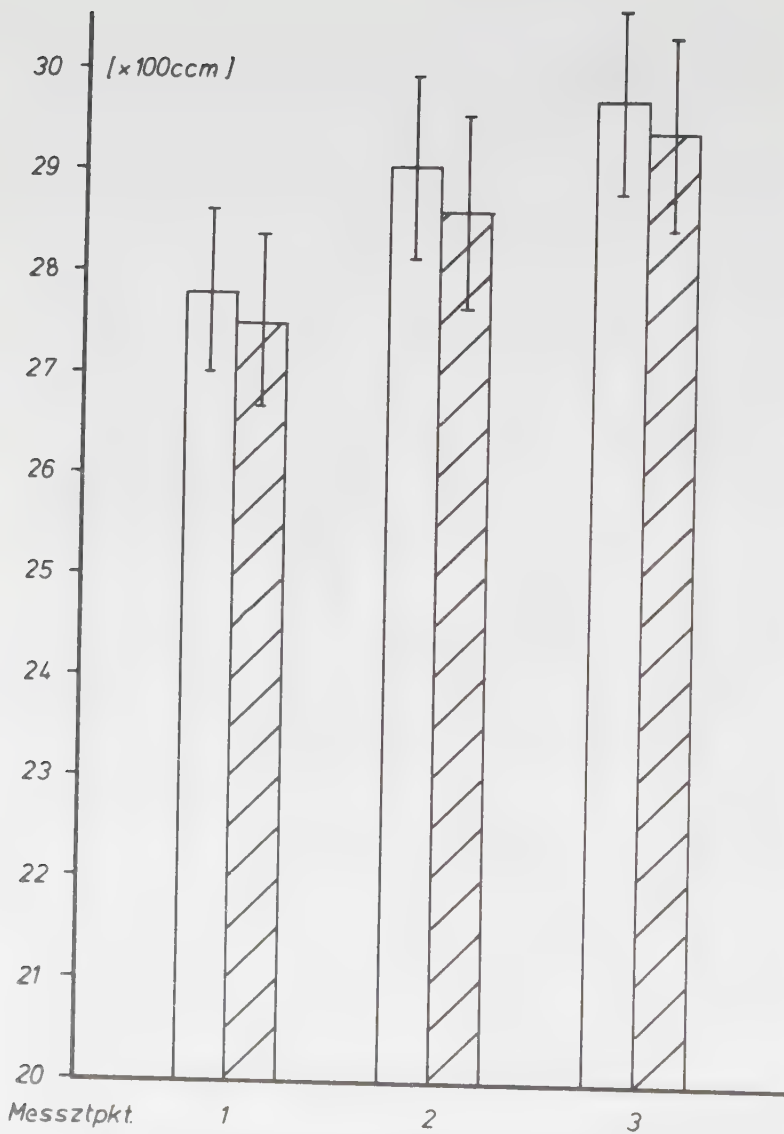


Abb.: $\bar{x}$ Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Venoruton - alle Beine mit venösen Abflußstörungen, der mit Venoruton behandelten Patienten

N = 20

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

5. Calciumdobesilat - Normalpersonen

Betrachtet man die Ausgangsvolumina beider Beine ohne Therapie, so ist das rechte Bein um 20 ml dicker als das linke. Dieser Unterschied bleibt auch unter hydrostatischer Belastung bestehen. Beide Beine zeigen ohne Therapie unter Belastung gleiches Verhalten. Mit Therapie haben beide Beine mit 2613 ml gleiches Ausgangsvolumen. Die rechten Beine nehmen mit Therapie insgesamt (1-3) 164 ml zu und erreichen nach 2 Stunden Belastung Beinvolumina, die sich nur um durchschnittlich 2 ml von den Beinvolumina ohne Therapie zur gleichen Zeit unterscheiden. Die linken Beine haben durch die Angleichung der Ausgangsvolumina ein Ausgangsvolumen, das um 15 ml höher liegt als ohne Therapie. Die Anschwellraten sind an den linken Beinen zu beiden Belastungszeiten (1-2, 2-3) niedriger als ohne Therapie. Bei der Gesamtanschwellrate (1-3) beträgt die Differenz durchschnittlich 22 ml. Die verminderten Anschwellungsraten führten dazu, daß trotz des erhöhten Ausgangsvolumens die linken Beine nach 1 Stunde Belastung mit einer geringen Differenz den Wert der Beinvolumen erreicht haben, der auch ohne Therapie gefunden worden war. Der dritte Meßwert der Beinvolumina zeigt einen Unterschied von 7 ml zwischen ohne und mit Therapie.

Alle Unterschiede zwischen den Werten ohne Therapie und mit Therapie sind so gering, daß weder für die Beinvolumina noch für die Anschwellraten der t-Test signifikant wurde. Die Testgrößen sind so gering, daß man hier absolut die Nullhypothese annehmen darf und alle Schwankungen und Differenzen auf den Zufall zurückführen muß. Die Therapie mit Calciumdobesilat zeigt in diesem Versuch bei Normalpersonen keinen Effekt, der über das Zufällige hinausgeht.

Tab.:6 Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Testgrößen

Gruppe: Normalpersonen

Therapie: Calciumdobesilat N = 8

	Beinvolumina				Anschwellraten			
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	1.Messzeitpkt	2.Messzeitpkt	3.Messzeitpkt	1 - 2	2 - 3	1 - 3
Rechtes Bein								
ohne Therapie	2618	77.0	2727	82.1	2775	109	48	157
mit Therapie	2613	84.8	2742	88.3	2777	129	35	164
Differenz o.Th.-m.Th.	5		-15		-2	-20	13	-7
Testgröße	0.06		0.36		0.01	1.17	1.75	0.44
Testwert bei 95% Niveau			4.84				2.20	
Signifikanz	-		-		-	-	-	-
Linkes Bein								
ohne Therapie	2598	78.7	2713	86.4	2757	114	45	159
mit Therapie	2613	82.7	2715	90.9	2750	102	35	137
Differenz o.Th.-m.Th.	-15		-3		7	12	10	22
Testwert	0.78		0.23		0.14	1.30	1.36	1.86
Testwert bei 95% Niveau			4.84				2.20	
Signifikanz	-		-		-	-	-	-

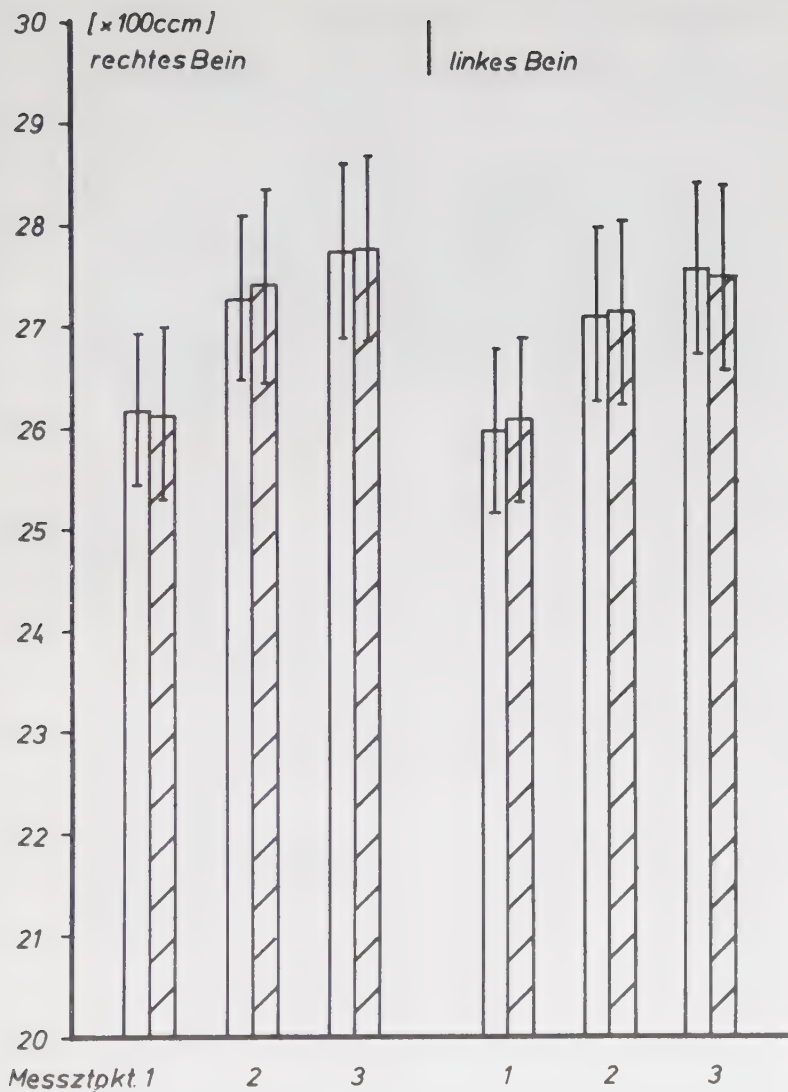


Abb.: 7 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Calciumdobesilat - Normalpersonen N = 12

schraffiert = mit Therapie; unschraffiert = ohne Therapie

6. Calciumdobesilat-Postthrombotiker

Ohne Therapie zeigen gesundes und krankes Bein in den Ausgangsvolumina einen deutlichen Unterschied (Tab.7). Das kranke Bein ist um durchschnittlich 356 ml dicker als das Gesunde. Dieser Unterschied ergibt sich aus der Auswahl der Patienten mit nur einseitiger Erkrankung. Das kranke und dickere Bein schwillt sowohl nach einer Stunde Belastung als auch nach zwei Stunden Belastung deutlich mehr an als das gesunde und dünnere Bein. In der ersten Stunde sind es 27 ml und in der zweiten Stunde 23 ml mehr. Die Differenz der beiden Volumina, gesund und krank, ist nach zwei Stunden Belastung noch größer geworden. Sie beträgt nun 406 ml.

Mit Therapie verringert sich am gesunden Bein das Ausgangsvolumen um durchschnittlich 14 ml. Nach einer Stunde Belastung sind an den gesunden Beinen die Bein volumina gegenüber den Volumina ohne Therapie um 21 ml geringer angewachsen. Nach zwei Stunden Belastung beträgt die Differenz 44 ml. Jedoch reicht diese Differenz nicht, um den Unterschied o.Th. - m.Th. signifikant zu machen. Die Zuwachsraten nach der ersten Stunde (1-2) und nach der zweiten Stunde (2-3) mit Therapie liegen am gesunden Bein tiefer als ohne Therapie. In der Gesamtzuwachsrate (1-3) beträgt die Differenz o.Th. - m.Th. 31 ml und kann als signifikanter Unterschied angesehen werden. (Tab.7) Das kranke Bein zeigt mit Therapie kaum eine Veränderung (2 ml) des Ausgangsvolumens gegenüber ohne Therapie. Jedoch sind die Volumina zum zweiten Meßzeitpunkt mit Therapie um durchschnittlich 23 ml höher als ohne Therapie. Diese Erhöhung ist nach zwei Stunden fast vollständig ausgeglichen. Die Zuwachsraten mit Therapie betragen in der ersten Stunde (1-2) 191 ml und liegen somit 25 ml über den gleichen Zuwachsraten ohne Therapie.

Diese Reaktion wird durch eine um 23 ml geringere Zuwachsrates in der zweiten Stunde (2-3) wieder aufgehoben. Die Gesamtzuwachsrates (1-3) liegt nur noch 3 ml über der Gesamtzuwachsrates ohne Therapie.

Der t-Test für den Vergleich der Beinvolumina o.Th. - m.Th. ergibt für keinen Meßzeitpunkt, ob gesunde oder kranke Beine, einen signifikanten Unterschied. Ebenfalls unterscheiden sich die Zuwachsrates an den kranken Beinen nicht signifikant, während die Gesamtzuwachsrates (1-3) mit Therapie am gesunden Bein signifikant geringer ist.

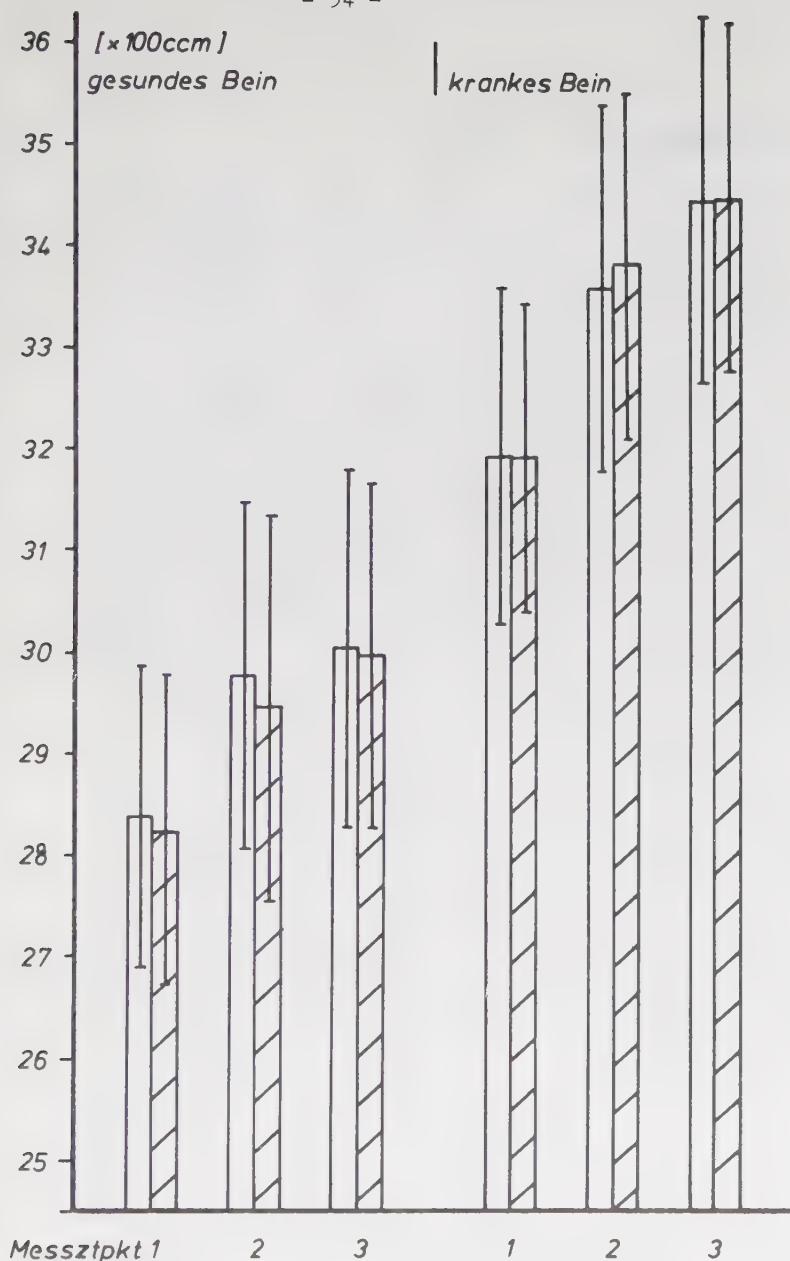


Abb.:8 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Calciumdobesilat - Postthrombotiker N = 12

ungeschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

7. Calciumdobesilat - Varicosis

In der Messreihe ohne Therapie besteht zwischen gesunden und kranken Beinen ein Ausgangsvolumenunterschied von durchschnittlich 106 ml. Die Anschwellungsraten sind in der ersten Stunde (1-2) an den kranken Beinen um durchschnittlich 26 ml größer als an den gesunden Beinen. Die Anschwellungsraten in der zweiten Stunde (2-3) sind für die beiden Beine gleich. Insgesamt (1-3) nimmt das kranke Bein 205 ml und das gesunde Bein 179 ml zu.

Mit Therapie sind die Ausgangsvolumina auf der gesunden Seite um durchschnittlich 6 ml größer und auf der kranken Seite sind sie um durchschnittlich 15 ml kleiner als ohne Therapie. Die Gesamtzuwachsrates (1-3) ist mit Therapie an beiden Beinen gleich verringert. Am gesunden Bein sind es 24 ml und am kranken Bein sind es 23 ml. Der Hauptanteil dieser Verringerung liegt am gesunden Bein in der zweiten Stunde der Belastung (2-3) und am kranken Bein in der ersten Stunde (1-2). Obwohl die Meßwerte mit Therapie etwas geringer sind als ohne Therapie, kann mit dem t-Test beim Vergleich der Beinvolumina ohne Therapie und mit Therapie kein signifikanter Unterschied errechnet werden. Es muß angenommen werden, daß die Unterschiede zufällig sind. Das Gleiche gilt auch für den t-Test, der bei den Anschwellraten ohne Therapie und mit Therapie keinen signifikanten Unterschied zeigt.

Tab.: 8 Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Testgrößen
 Gruppe: Varicosis Therapie: Calciumdobesilat N = 8

	Beinvolumina				Anschwellraten							
	1. Messzeitpkt.	2. Messzeitpkt	3. Messzeitpkt	1 - 2	2 - 3	1 - 3						
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}$					
Gesundes Bein												
ohne Therapie	2687	188.8	2809	199.2	2866	206.7	122	13.6	57	11.7	179	22.1
mit Therapie	2692	194.9	2806	203.6	2847	206.8	114	16.0	41	8.6	155	18.7
Differenz o.Th.-m.Th.	-5		3		20		8		16		24	
Testgröße	0.04		0.003		0.43		0.57		1.44		1.98	
Testwert bei 95% Niveau			5.59						2.37			
Signifikanz	-		-		-		-		-		-	
Krankes Bein												
ohne Therapie	2793	189.7	2941	203.1	2998	211.2	148	23.4	57	13.4	205	27.6
mit Therapie	2778	166.5	2908	180.9	2960	189.6	130	20.6	52	11.8	182	27.8
Differenz o.Th.-m.Th.	15		32		38		18		5		23	
Testwert	0.05		0.36		0.35		0.73		0.36		1.17	
Testwert bei 95% Niveau			5.59						2.37			
Signifikanz	-		-		-		-		-		-	

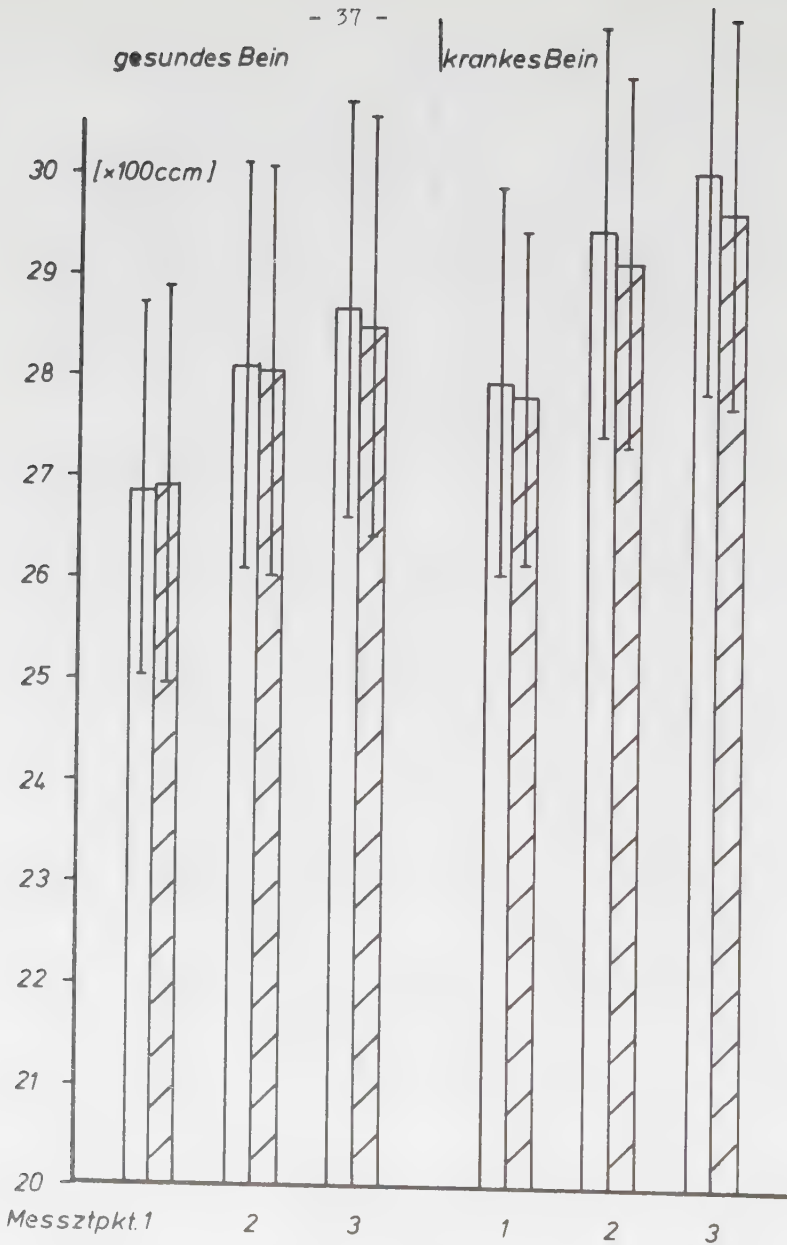


Abb.:9 Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte der Beinvolumina mit und ohne Therapie zu verschiedenen Belastungszeiten.

Gruppe: Calciumdobesilat - Varicosis

N = 8

unschraffiert = ohne Therapie; schraffiert = mit Therapie

IV DISKUSSION

Der Faktor Vermehrung der extracellulären Flüssigkeitsmenge ist bei den verschiedenen Formen venöser Störungen recht unterschiedlich. So fand PCHALEK (17), daß bei Normalpersonen ein Unterschied im Ausgangsvolumen der beiden Beine besteht. Unter hydrostatischer Belastung kam es zu einer weitgehenden Angleichung der Bein-volumina. Die Versuchspersonen mit einseitig postthrombotischem Syndrom wiesen trotz höherer Ausgangsvolumen am kranken Bein eine höhere Anschwellungsrate auf als an dem oft bedeutend dünneren gesunden Bein. Die gleichen Reaktionen trafen für Patienten mit anderen venösen Rückflußstörungen zu. Ohnehin zeigten die kranken Beine weit höhere Anschwellungsraten als die Beine der Normalpersonen. Die eigenen Untersuchungen bestätigen diese Befunde weitgehend. Bei der ersten Gruppe Normalpersonen (Tab.: 1) besteht anfänglich eine Differenz der Ausgangsvolumina von links nach rechts von durchschnittlich 44 ml, die sich nach 2 Stunden hydrostatischer Belastung ausgeglichen hat. Die Beine mit dem geringeren Ausgangsvolumen haben dabei die größeren Zuwachsraten.

Bei beiden Gruppen der Postthrombotiker (Tab.: 2 + 7) kann eine deutliche Seitendifferenz im Ausgangsvolumen zwischen krankem und gesundem Bein festgestellt werden. Ebenfalls sind die durchschnittlichen Anschwellungsraten am kranken und dickeren Bein größer. Dies ist ganz deutlich an der Calciumdobesilatgruppe der Postthrombotiker (Tab.: 7) zu sehen.

Das gleiche Bild bieten auch die Varicosisgruppen (Tab.: 3 + 8). Die kranken Beine haben größere Ausgangsvolumina und zeigen höhere Anschwellungsraten als die gesunden Beine. Zu erklären sind diese verschiedenen Reaktionen durch den unterschiedlichen Gewebewiderstand (20).

Das Ziel der Therapie, diese Ödemneigung zu bremsen und

damit die Sekundärveränderungen zu vermeiden, wird wohl am sichersten durch Kompressionsverbände erreicht (11,12). Allerdings sind diese unbequem und werden oft nicht sachgemäß angelegt - vor allem dann nicht, wenn der Patient selbst die Verbände anlegen soll. Therapeutisch erscheint es daher bedeutsam, zu versuchen, durch medikamentöse Behandlung die Ödemneigung und -bildung zu beeinflussen.

Venoruton

Venoruton gilt als ein protektiv antiödematöses Medikament (8). GERLACH (10) bestätigte mit dem modifizierten Landis-Test die Ergebnisse von WISMER (23), der unter der Venorutontherapie eine Herabsetzung der Kapillarpermeabilität sah. FISCHER (7) wies den antiödematösen Effekt von Venoruton mittels des Ultraschall-Impulsecho-Verfahrens am postthrombotischen Stauungsödem nach. Wir selbst wollten die protektive antiödematöse Wirkung von Venoruton im Akutversuch bei hydrostatischer Belastung der unteren Extremitäten untersuchen.

Bei Normalpersonen (Tab.: 1) fanden wir unter der Venorutontherapie schon in der Ruhezeit eine Links- Rechtsangleichung der Beinvolumina. Der Unterschied betrug durchschnittlich nur noch 9 ml, ohne Therapie 44 ml. Auch kam es zu einer Verminderung der Ausgangsvolumina. Die Zuwachsraten glichen sich mit Therapie an, dadurch kam es rechts zu signifikanten Differenzen in den Zuwachsraten ohne und mit Therapie (1-2, 1-3). Mit Venoruton kommt es an beiden Beinen zu einer signifikanten Verringerung der Beinvolumina nach ein- und zweistündiger hydrostatischer Belastung. Venoruton zeigt bei den Normalpersonen eine eindeutige Wirkung, Angleichung der Ausgangsvolumina und durch Bremsung der Filtration eine gleichmäßige, verminderte Anschwellung bei Belastung.

Die Seitenangleichung steht in Übereinstimmung mit den Befunden von PFISTER und LINDNER (18), die allerdings nur im Liegen eine Angleichung fanden.

Bei der Gruppe der Postthrombotiker mußte nach Auswahl der Patienten zwischen gesundem und krankem Bein unterschieden werden. Es kam sowohl am gesunden als auch am kranken Bein mit Venoruton zu einer Verminderung der Ausgangsvolumina. Jedoch kann nur am kranken Bein die Verminderung als statistisch signifikant angesehen werden. Der durch die Auswahl der Patienten (gesundes/krankes Bein) bedingte Unterschied zwischen den beiden Beinen hat sich von 279 ml ohne Therapie auf 157 ml mit Therapie verringert. Die hochsignifikante Verbesserung des Ausgangsvolumens am kranken Bein mit Therapie spricht für einen Effekt am liegenden Patienten, wenn also keine hydrostatische Belastung vorliegt und die Filtrationsrate relativ gering ist. Die protektive antiödematöse Wirkung ist nicht unbegrenzt. Sie geht bei übermäßiger Belastung sozusagen unter, wie die ungenügende Bremsung eines bergabwärts rollenden Wagens (8).

Bei den Postthrombotikern kam es mit Therapie am kranken Bein unter hydrostatischer Belastung zu signifikant höheren Anschwellungsraten als ohne Therapie. Dadurch, daß das Ausgangsvolumen erniedrigt worden war, konnte nun infolge des fehlenden Gewebewiderstandes mehr Flüssigkeit in den vorgedehnten Raum einfließen. Dennoch waren die Beinvolumina mit Therapie nach 1 Stunde Belastung noch signifikant geringer als ohne Therapie. Nach 2 Stunden war jedoch der vorgedehnte Raum fast restlos wieder aufgefüllt.

Venoruton bewirkte also hier eine gewisse Bremsung der Filtration, die jedoch nach längerer hydrostatischer Belastung, praktisch bei einer Überbelastung, nicht mehr ausreicht.

Bei der Varicosisgruppe kam es unter Venoruton zu einer nicht signifikanten Erhöhung der Ausgangsvolumina. Im Liegen schien also eine höhere Filtration stattzufinden. Erklären könnte man sich diese Reaktion mit einer Durchblutungserhöhung in Ruhe, wie sie D.E.FITZGERALD und Mitarbeiter (9) unter Venoruton festgestellt haben. Unter Belastung kommt es an beiden Beinen zu einer Verringerung der Anschwellungsraten. Venoruton bremst hier deutlich die Filtrationsrate. Die Gesamtanschwellraten (1-3) sind hochsignifikant verringert. Die Ödementstehung wird nach dem "Vorsprung" im Liegen gebremst, auch nach einer 2-stündigen Belastung, so daß die Beinvolumina nach 2 Stunden mit Therapie geringer sind als ohne Therapie, was allerdings nur am kranken Bein signifikant wird.

Betrachtet man die Zusammenfassung der einzelnen Gruppen zu größeren Kollektiven so kann gesagt werden, daß nach Venoruton im Akutversuch in Ruhe keine signifikante Veränderung der Beinvolumina sowohl bei den Normalpersonen als auch bei den Kranken mit venösen Abflußstörungen beobachtet wurde. In beiden Kollektiven besteht dagegen ein deutlicher Ödemschutz während der einstündigen hydrostatischen Belastung. Nach zweistündiger hydrostatischer Belastung liegt bei dem Kollektiv der Normalpersonen ebenfalls ein deutlicher Therapieerfolg vor, während man bei den kranken Personen einen gewissen Rückgang des Therapieerfolges verzeichnen kann. Hierbei ist an den reduzierten Gewebewiderstand hauptsächlich bei den Postthrombotikern zu denken, der trotz antiödematöser Schutzwirkung zu einer erhöhten Ödementstehung führt.

Calciumdobesilat

Von Calciumdobesilat = Doxium wird berichtet, daß es den Kapillarwiderstand erhöht. Klinisch wurde diese Feststellung bestätigt, mit Messungen mit dem Pairot-Angiosterro-

meter. Unter Calciumdobesilat kam es zu einer deutlichen Verringerung der Petechien wie FAVRE (5) berichtet. DRIBAN und PFISTER (4) prüften die Substanz bei der Veneninsuffizienz der unteren Gliedmaßen. Wir untersuchten im Akutversuch, welchen Einfluß Calciumdobesilat auf die Ödementstehung der unteren Gliedmaßen bei hydrostatischer Belastung hat.

Bei Normalpersonen (Tab.: 6) zeigte sich kein Unterschied in der Ödementstehung mit und ohne Therapie. Alle Unterschiede zwischen den Werten ohne Therapie und mit Therapie waren so gering, daß weder für die Beinvolumina noch für die Anschwellraten eine Signifikanz erreicht wurde. Die Therapie mit Calciumdobesilat zeigt in diesem Versuch bei Normalpersonen keinen Effekt, der über das Zufällige hinausgeht.

Bei der Gruppe der Postthrombotiker (Tab.: 7) ergibt der t-Test für den Vergleich der Beinvolumina o.Th. - m.Th. für keinen Meßzeitpunkt, ob gesunde oder kranke Beine, einen signifikanten Unterschied. Ebenfalls unterscheiden sich die Zuwachsraten an den kranken Beinen nicht signifikant. Während die Gesamtzuwachsraten (1-3) mit Calciumdobesilat am gesunden Bein signifikant geringer ist. Dieser Befund ist in unserer Untersuchung der einzige Hinweis, daß Calciumdobesilat einen Einfluß auf die Filtration bei der Ödementstehung haben könnte. Bei der Varicosisgruppe (Tab.: 8) ergab sich folgendes Bild:

Mit Therapie sind die Zuwachsraten an beiden Beinen etwas verringert, hauptsächlich die Gesamtzuwachsraten (1-3) ohne jedoch statistisch signifikant zu werden.

Obwohl die Meßwerte der Beinvolumina mit Therapie etwas geringer sind als ohne Therapie, kann statistisch kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Es muß in dieser Gruppe ebenfalls angenommen werden, daß alle Unterschiede zwischen den Werten ohne und mit Therapie rein zufälliger Art sind. Calciumdobesilat zeigt auch hier

keinen signifikanten Effekt. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Calciumdobesilat in unserem Akutversuch bei allen Versuchsgruppen, außer der erwähnten Ausnahme, keinen signifikanten Therapieeffekt zeigt.

V ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Venoruton injectabile und Calciumdobesilat auf die Unterschenkelvolumen unter hydrostatischer Belastung wurde an Normalpersonen, einseitigen Postthrombotikern und an Patienten mit einseitiger primärer Varicosis untersucht. Das Volumen der Unterschenkel wurde nach einer Methode von ATZLER und HERBST bestimmt.

Venoruton zeigt im Akutversuch bei den Normalpersonen eine Rechts-Linksangleichung und eine Verminderung der Ausgangsvolumina. Durch Bremsung der Filtration bewirkt es eine gleichmäßige, verminderte Anschwellung der Unterschenkel bei Belastung. Mit Venoruton kommt es an beiden Beinen zu einer signifikanten Verringerung der Beinvolumina nach ein- und zweistündiger hydrostatischer Belastung.

Bei der Gruppe der Postthrombotiker kommt es mit Venoruton am kranken Bein zu einer signifikanten Verminderung der Ausgangsvolumina. Dieser positive Effekt am liegenden Patienten geht jedoch bei hydrostatischer Belastung zurück und verliert sich ganz bei einer Überbelastung.

Bei der Gruppe der Patienten mit einseitiger Varicosis findet man nach Therapie mit Venoruton eine nicht signifikante Verminderung der Anschwellungsraten unter hydrostatischer Belastung.

Faßt man alle gesunden und alle kranken Beine, der mit Venoruton behandelten Patienten zu je einem Kollektiv zusammen, so besteht in beiden Kollektiven ein deutlicher Ödemschutz in der ersten Stunde der Belastung. Bei den

gesunden Beinen ist dieser Effekt ebenfalls nach 2 Stunden Belastung noch zu sehen, während bei den kranken Beinen nach zweistündiger Belastung ein gewisser Rückgang des Therapieeffektes zu verzeichnen ist.

Insgesamt kann Venoruton injectabile in diesen Akutversuchen als eine protektive, antiödematöse Substanz angesehen werden. Calciumdobesilat zeigt bei unserer Versuchsanordnung keinen Effekt, der über das Zufällige hinausgeht. Dies gilt für die Gruppe der Normalpersonen und die Patienten mit einseitiger Varicosis. Bei der Gruppe einseitigen Postthrombotikern ist die Gesamtanschwellrate (1-3) am gesunden Bein mit Therapie signifikant geringer.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Calciumdobesilat im Akutversuch bei allen Versuchsgruppen, außer der erwähnten Ausnahme, keinen signifikanten Therapieeffekt zeigt.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. ATZLER, E. und HERBST, R: Die Schwankungen des Fußvolumens und deren Beeinflussung
Z.f.ges.exp.Med. 37,38 135
(1923)
2. BÖHM, K: Die Flavonaide. Aulendorf 1967, Ed.-Cantor
3. BREMER, C: Die Beeinflussung der venösen Insuffizienz mit Calziumdobesilat. Therapiewoche 22, 3536 (1972)
4. DRIBAN, N: Die Prüfung des Präparates 205 MD (Dexium) im gekreuzten Doppelblindversuch bei chronisch-venöser Insuffizienz der unteren Gliedmaßen
Therapiewoche 22, 2568 (1972)
5. FAVRE, M: Ophthalmologica, 161 389 (1970)
6. FELIX, W: Über den Einfluß von HR auf die Durchblutung bei akuter venöser Stauung.
Fortschr.Med. 86, 927 (1968)
7. FISCHER, H: Zur Messung von Schwellungszuständen der Unterschenkel mit Hilfe des Ultraschall-Impulsechoverfahrens. Zentralblatt für Phlebologie 7, 72 (1968)
8. FISCHER, H: Die medikamentöse innere Behandlung der venösen Insuffizienz. Herz-Kreisl. 4, 215
(1972)
9. FITZGERALD,D.E.; W.J.BUTTERFIELD, J.S.KEATES und M.HODGES
Die Wirkung von HR auf den peripheren Blutkreislauf.
Bibliotheca Anatomica Nr. 10, 600-605 (1969) 5th European Conference of Microcirculation Gothenburg 1968
10. GERLACH, E: Die Beeinflussung des varikösen Symptomenkomplexes durch Venoruton injectabile und Kompression unter Berücksichtigung von Kapillarresistenz und Kapillarpermeabilität.
Med. Monatsschrift 22, 414 (1968)
11. HAID - FISCHER,F., HAID,H.: Venenfibel 2.Aufl.Stuttgart,
(1967)Thieme Verlag
12. HAID, H: Grundlagen zur Behandlung von Venenerkrankungen der Extremitäten mit Kompressionsverbänden.
Dtsch.med.Wschr. 91, 73, (1966)
13. HAMMERSEN, F., E.MÖHRING: Der Feinbau der Endstrombahn beim Dextran- Ödem und deren Beeinflussung durch HR.
Fortschr.Med. 86, 925 (1968)

14. HAMMERSEN, F., E.MÖHRING: Das Dextran - Ödem der Ratte als morphologisches Modell zur Prüfung gefäßaktiver Pharmaka. Dtsch.med.J. 21, 472 (1970)
15. KLEMM, J.: Veränderungen der Endstrombahn durch ionisierende Strahlen und die Schutzwirkung von Tri-(hydroxyäthyl)-rutosid. Zentralblatt für Phlebologie 7, 89 (1968)
16. LUND, F., B.FAGRELL, J.KUNICKHI and P.-O.GLENNE: The Effekt of O-(hydroxyäthyl)rutosid in postischämische and stasis oedema of the rat tail. Third International Congress of Phlebologie Amsterdam 1968, 166 (1970) Congress-Volumes, 111
17. PCHALEK, R.: Der Einfluß einer hydrostatischen Belastung auf das Unterschenkelvolumen bei Gesunden und bei Kranken mit arteriellen oder venösen Störungen. Med.Dissertation, Freiburg 1966
18. PFISTER, R. und U.LINDNER: Die Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit gefäßaktiver Stoffe mit der radioaktiven Gewebsclearance. Therapiewoche 17, 674 (1967)
19. SEVIN, R., J.-F.CUENDET: Calcium Dobesilate in Diabetic Retinopathy. Ophthalmologica 159, 126 (1969)
20. SCHOOP, W.: Zur Bedeutung des Gewebewiderstandes bei der Entstehung des dicken Beines in Das dicke Bein, Bern-Stuttgart-Wien 1970, Thieme-Verlag
21. SCHOOP, W.: Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Therapie innerer Erkrankungen, Berlin-Hamburg 1973, 66 Springer Verlag
22. VAN CAUWENBERGE, H., P.FRANCHIMONT: Untersuchungen der antiphlogistischen Eigenschaften von Trihydroxyäthylrutosid Zentralblatt für Phlebologie 7, 110 (1968)
23. WISMER, R.: Action du trihydroxyéthylrutoside sur la perméabilité des vaisseaux capillaires chez l'homme. Praxis 52, 1412 (1963)

LEBENS LAUF

Ich, Josef Bopp, wurde am 20.2.1946 in Lingenfeld, Rheinhausen-Pfalz, als Sohn des Rektors Julius Bopp und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bürckel, geboren. Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Lingenfeld, von 1957 bis 1960 das Staatl. Altsprachliche Gymnasium in Speyer. 1960 wechselte ich in das Staatl. Neusprachliche Gymnasium Germersheim über. Dort legte ich im März 1966 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1966 und Wintersemester 1966/67 studierte ich an der Universität Mainz Biologie. Im Sommersemester 1967 begann ich ebenfalls an der Universität Mainz das Medizinstudium und legte dort im Februar 1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach einem 6-semesterigen klinischen Studium bestand ich am 23.11.1972 das medizinische Staatsexamen in Mainz. Vom 15.3.1973 bis 15.8.1973 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ebingen (Chefarzt Dr.med.K.O.Leube). Ab 1.10.1973 leistete ich meine internistische Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Ludwigshafen (Direktor Prof.Gillmann) ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990